Projet de décision d'homologation PRD2015-27

Noviflumuron

(also available in English)

Le 6 novembre 2015

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2015-27F (publication imprimée)
H113-9/2015-27F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2015

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant le noviflumuron 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que le noviflumuron? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 4
Considérations relatives à la valeur 4
Mesures de réduction des risques 4
Prochaines étapes 5
Autres renseignements 5
Évaluation scientifique 7
Noviflumuron 7
1.0 Propriétés et utilisations de la matière active 7
1.1 Description de la matière active 7
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale 7
1.3 Mode d'emploi 9
1.4 Mode d'action 9
2.0 Méthodes d'analyse 10
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active 10
2.2 Méthode d'analyse de la préparation 10
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 10
3.1 Résumé toxicologique 10
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 17
3.2 Dose aiguë de référence 18
3.3 Dose journalière admissible 18
3.4 Évaluation des risques en milieu professionnel 18
3.4.1 Critères d'effet toxicologique 18
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes 20
3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes 20
4.0 Effets sur l'environnement 21
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 21
4.2 Caractérisation des risques environnementaux 21
5.0 Valeur 21
5.1 Utilisations appuyées 22
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 22
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 22
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 23
7.0 Résumé 23
7.1 Santé et sécurité humaines 23
7.2 Risques pour l'environnement 24
7.3 Valeur 24
8.0 Projet de décision d'homologation 24
Liste des abréviations 27

Annexe I Tableaux et figures 29
Tableau 1 Analyse des résidus 29
Tableau 2 Profil de toxicité de l'appât à termites Recruit HD contenant du noviflumuron 29
Tableau 3 Profil de toxicité du concentré de fabrication Noviflumuron 50 % 30
Tableau 4 Profil de toxicité du noviflumuron de qualité technique 31
Tableau 5 Critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques sanitaires associés au noviflumuron 42
Tableau 6 Marge d'exposition par voie cutanée pour les exterminateurs qui installent l'appât à termites Recruit HD 42
Tableau 7 Devenir et comportement dans l'environnement 43
Références 45

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant le noviflumuron

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation de l'insecticide technique Noviflumuron, du concentré de fabrication Noviflumuron 50 % et de l'appât à termites Recruit HD, qui contiennent le noviflumuron comme matière active de qualité technique, pour supprimer les colonies de termites souterrains et protéger les structures contre les dommages causés par ceux-ci.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit a de la valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Le présent Aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'Évaluation scientifique offre des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur de l'insecticide technique Noviflumuron, du concentré de fabrication Noviflumuron 50 % et de l'appât à termites Recruit HD.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. Les risques sanitaires ou environnementaux sont jugés acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que le produit ait une valeur[2] lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines qui sont sensibles (par exemple les enfants) et des organismes

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

présents dans l'environnement. Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant d'arrêter une décision concernant l'homologation du noviflumuron, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'ARLA publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet de la décision proposée et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans l'Aperçu, veuillez consulter l'Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que le noviflumuron?

Le noviflumuron est un régulateur de la croissance des insectes qui empêche les termites juvéniles d'atteindre le stade adulte en interrompant la synthèse de la chitine. L'exosquelette des termites est principalement composé de chitine. Le noviflumuron est la matière active du produit à usage commercial proposé, l'appât à termites Recruit HD.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du noviflumuron peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que l'appât à termites Recruit HD, qui contient du noviflumuron, nuise à la santé s'il est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

Une exposition au noviflumuron peut survenir pendant la manipulation, l'installation ou la vérification du produit. Au cours de l'évaluation des risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme acceptables pour l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les

---

3 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent davantage) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits contenant un pesticide sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, la matière active de qualité technique noviflumuron s'est révélée faiblement toxique en doses aiguës par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Elle a causé une irritation minime des yeux, mais elle était non irritante pour la peau et n'a pas provoqué de réaction allergique cutanée. Le concentré de fabrication Noviflumuron 50 % s'est révélé faiblement toxique en doses aiguës par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Il n'a pas irrité les yeux ou la peau, et n'a pas provoqué de réaction allergique cutanée. La préparation commerciale, l'appât à termites Recruit HD, est un appât sous forme solide qui contient une très faible concentration de matière active. L'appât à termites Recruit HD est considéré comme étant d'une faible toxicité en doses aiguës par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Rien n'indique qu'il soit irritant pour la peau ou les yeux, et il n'est pas considéré comme un sensibilisant cutané potentiel. Ces conclusions sont fondées sur l'aspect physique de l'appât, la faible toxicité aiguë de la matière active et des autres matières présentes dans le produit. Aucune mention de danger en cas d'exposition aiguë n'est requise sur l'étiquette de la matière active de qualité technique, du concentré de fabrication ou de la préparation commerciale.

Les résultats fournis par le demandeur concernant des essais de toxicité à court et à long terme (toute la durée de vie) menés chez des animaux ainsi que des renseignements tirés des publications scientifiques ont été évalués afin de déterminer si le noviflumuron pose des risques de neurotoxicité, d'immunotoxicité, de toxicité chronique, de cancer, de toxicité pour la reproduction et le développement, et divers autres effets. Le critère d'effet le plus sensible, pour l'évaluation des risques, était une baisse de la fertilité. Des signes indiquant que les jeunes animaux sont plus sensibles que les animaux adultes ont été relevés. L'évaluation des risques confère une protection contre les effets énoncés ci-dessus et contre tout autre effet potentiel en garantissant que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés sont nettement inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Risques en milieu résidentiel et en milieu autre que professionnel

Les risques liés à une exposition non professionnelle ne sont pas préoccupants et ils sont jugés négligeables dans la mesure où l'appât à termites Recruit HD est utilisé avec le point d'appât du système d'élimination des colonies Sentricon conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

Risques professionnels liés à la manipulation du noviflumuron

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque l'appât à termites Recruit HD est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette, qui comprend des mesures de protection.

Une évaluation des risques pour les exterminateurs qui installent et vérifient l'appât à termites Recruit HD dans les points d'appât du système d'élimination des colonies Sentricon a indiqué

que les risques ne sont pas préoccupants lorsque le produit est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Les exterminateurs peuvent être exposés au noviflumuron par contact cutané direct lorsqu'ils installent ou vérifient l'appât à termites Recruit HD. Par conséquent, l'étiquette précisera que quiconque installe ou vérifie l'appât à termites Recruit HD doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussures, des chaussettes et des lunettes de sécurité.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque du noviflumuron est introduit dans l'environnement?

Le noviflumuron ne présente aucun risque inacceptable pour l'environnement lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Le noviflumuron est utilisé dans un système d'appât commercial pour protéger les structures contre les infestations de termites. Le noviflumuron ne devrait pénétrer dans l'environnement qu'en très faible quantité lorsqu'il est sert d'appât solide pour combattre les termites.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de l'appât à termites Recruit HD?

L'appât à termites Recruit HD constitue un nouveau moyen pour supprimer les termites. Contrairement aux produits conventionnels contre les termites, cet appât permet d'éliminer la colonie au lieu de tuer les termites individuellement.

L'appât à termites Recruit HD est composé d'un appât et du régulateur de la croissance des insectes noviflumuron qui visent à supprimer les colonies de termites souterrains en empêchant les insectes immatures ayant ingéré le produit d'atteindre le stade adulte. L'utilisation d'appâts est une nouvelle méthode utilisée pour combattre ce ravageur au Canada. L'industrie de la lutte contre les ravageurs des structures a conclu que l'intégration d'appâts aux programmes de lutte contre les termites était nécessaire. L'appât à termites Recruit HD cible les colonies et permet d'utiliser moins d'insecticide, comparativement aux produits pour le traitement des sols habituellement utilisés contre les termites.

Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur le contenant des produits antiparasitaires homologués fournit un mode d'emploi qui comprend notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées à l'étiquette de l'appât à termites Recruit HD afin de réduire les risques relevés dans la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Pour éviter tout contact cutané direct avec le noviflumuron pendant l'installation et la vérification de l'appât à termites Recruit HD, les exterminateurs doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussures, des chaussettes et des lunettes de sécurité. De plus, l'appât à termites Recruit HD ne peut être installé que dans les points d'appât du système d'élimination des colonies Sentricon.

Environnement

Puisque son utilisation à l'extérieur est limitée, l'appât à termites Recruit HD ne devrait poser qu'un risque minime pour l'environnement. Les étiquettes ne contiendront que les mises en garde habituelles pour protéger l'environnement.

Prochaines étapes

Avant d'arrêter une décision concernant l'homologation du noviflumuron, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées sont précisées en page couverture. L'ARLA publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet de la décision proposée et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

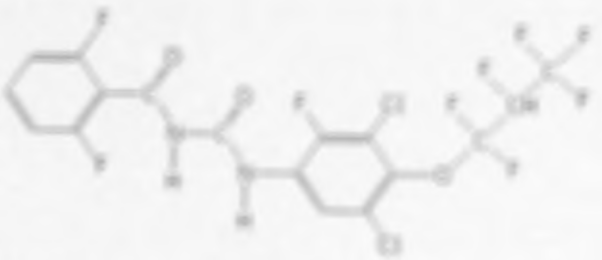
Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation du noviflumuron, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'Évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais faisant l'objet de renvois seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Noviflumuron

1.0 Propriétés et utilisations de la matière active

1.1 Description de la matière active

Matière active	Noviflumuron
Fonction	Régulateur de la croissance des insectes
Noms chimiques	
1. **Union internationale de chimie pure et appliquée**	1-(3,5-dichloro-2-fluoro-4-[(RS)-1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy]phenyl)-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea
2. **Chemical Abstracts Service (CAS)**	*N*-[[[3,5-dichloro-2-fluoro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)phenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide
Numéro CAS	121451-02-3
Formule moléculaire	$C_{17}H_7Cl_2F_8N_2O_3$
Masse moléculaire	529,15
Formule développée	
Pureté de la matière active	99,1 %

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale

Produit technique : insecticide technique Noviflumuron

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Poudre blanche amorphe
Odeur	Inodore

Propriété	Résultat
Point de fusion	156,2 °C
Point d'ébullition (ou intervalle)	Sans objet
Masse volumique	0,9 à 1,0 g/cm^3
Pression de vapeur à 20 °C	$2,2 \times 10^{-10}$ Pa
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	<u>Milieu</u> <u>λ (nm)</u> <u>ε (L/mol cm)</u> Non tamponné 252 18 507 Acide 252 18 411 Basique 265 19 055
Solubilité dans l'eau à 20 °C	0,194 mg/L
Solubilité dans les solvants organiques à 19 °C	<u>Solvant</u> <u>Solubilité (g/L)</u> heptane 0,068 *n*-octanol 8,1 1,2-dichloroéthane 20,7 acétonitrile 44,9 méthanol 48,9 *p*-xylène 95,5 acétate d'éthyle 290 acétone 425
Coefficient de partage *n*-octanol–eau (K_{oe})	Log K_{oe} = 4,94
Constante de dissociation	La matière active ne comporte pas de fraction dissociable
Stabilité (température, métaux)	Stable en présence de métaux et d'ions métalliques à 20 et 50 °C pendant 16 jours

Préparation commerciale : concentré de fabrication Noviflumuron 50 %

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc opaque
Odeur	Inodore
État physique	Liquide
Type de formulation	Suspension
Garantie	50 %
Description du contenant	Cruche ou fût en métal ou en plastique, de 1 kg à des quantités en vrac
Masse volumique	1,289 g/ml (à 20 °C)
pH en dispersion aqueuse à 1 %	7,85
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit n'est ni un oxydant ni un réducteur
Stabilité à l'entreposage	Données non exigées
Caractéristiques de corrosion	Données non exigées

Propriété	Données
Explosibilité	Le produit ne doit pas être utilisé à proximité de matériel électrique.

Préparation commerciale : appât à termites Recruit HD

Propriété	Données
Couleur	Blanc
Odeur	Sucrée
État physique	Solide
Type de formulation	Pastille
Garantie	0,2 %
Description du conteneur	Sachet hydrosoluble dans un tube en plastique, de 1 kg à des quantités en vrac
Masse volumique	0,78 g/ml (à 20 ± 2 °C)
pH en dispersion aqueuse à 1 %	6,56 (à 20 ± 2 °C)
Pouvoir oxydant ou réducteur	Le produit n'est ni un oxydant ni un réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable pendant un an dans des conditions d'entreposage commercial.
Caractéristiques de corrosion	Le produit ne contient aucun composé inflammable.
Explosibilité	Le produit ne doit pas être utilisé à proximité de matériel électrique.

5.3 Mode d'emploi

L'appât à termites Recruit HD doit être utilisé dans les points d'appât du système d'élimination des colonies Sentricon autour des structures, des aménagements paysagers et des arbres pour éliminer les colonies de termites souterraines. Les points d'appât sont placés dans le sol, à un intervalle d'au moins six mètres, autour des zones à protéger. Les points d'appât doivent être inspectés régulièrement, au minimum tous les quinze mois. Il faut garnir de l'appât lorsque la tour de celui-ci a été consommé.

5.4 Mode d'action

La novifumuron est un régulateur de la croissance des insectes appartenant au groupe de mode d'action 15. Il empêche les termites d'atteindre le stade adulte en interrompant la synthèse de la chitine. La chitine est le principal composant de l'exosquelette des termites.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

Les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active et des impuretés du noviflumuron technique ont été validées et elles sont jugées acceptables à des fins de dosage.

2.2 Méthode d'analyse de la préparation

La méthode fournie pour l'analyse de la matière active dans les préparations a été validée et elle est jugée acceptable comme méthode d'analyse à des fins d'application de la loi.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Une méthode d'analyse par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem a été élaborée et proposée à des fins de collecte de données et d'application de la loi. Cette méthode satisfait aux exigences en ce qui a trait à la sélectivité, à l'exactitude et à la précision à la limite de quantification de la méthode. Les taux de récupération obtenus dans les compartiments environnementaux se sont révélés acceptables (de 70 à 120 %). La méthode d'analyse des résidus est résumée au tableau 1 de l'annexe I.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique

La base de données toxicologiques sur le noviflumuron a été examinée en détail. Elle est complète et comprend toutes les études toxicologiques actuellement exigées aux fins de l'évaluation des risques. Les études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai et aux bonnes pratiques de laboratoire reconnus à l'échelle internationale. La qualité scientifique des données est élevée, et la base de données est jugée adéquate pour définir la majorité des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition au noviflumuron.

Dans les essais de toxicité aiguë, le noviflumuron s'est avéré faiblement toxique par voie orale et par inhalation chez le rat, et par voie cutanée chez le lapin. Chez le lapin, le noviflumuron n'a pas causé d'irritation cutanée, mais il a provoqué une irritation oculaire minime. Le noviflumuron n'est pas un sensibilisant cutané, d'après les résultats de deux études dans lesquelles des cobayes ont été soumis à un test de Buehler et à un test de maximisation.

Le concentré de fabrication apparenté, le Noviflumuron 50 %, présentait une faible toxicité aiguë par voie orale, par voie cutanée et par inhalation chez le rat. Il n'a pas causé d'irritation oculaire ou cutanée chez le lapin. Les résultats d'une étude de sensibilisation cutanée menée chez le cobaye à l'aide du test de Buehler indiquent que le concentré de fabrication n'est pas un sensibilisant cutané.

La préparation commerciale, l'appât à termites Recruit HD, n'a fait l'objet d'aucune étude de toxicité aiguë. Le demandeur a été exempté de fournir des études de toxicité aiguë étant donné la faible concentration de noviflumuron présente dans la préparation commerciale et la toxicité peu élevée de la matière active et des produits de formulation contenus dans le produit. La préparation commerciale est donc considérée comme présentant une faible toxicité aiguë par voie orale, par voie cutanée et par inhalation, et ne devrait présenter aucun risque d'irritation ou de sensibilisation.

L'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion du noviflumuron chez le rat ont été examinées après l'administration d'une faible dose unique ou répétée par voie orale, d'une dose élevée par voie orale, et d'une faible dose unique par voie intraveineuse de matière radiomarquée uniformément sur le cycle fluorodichlorophényle. Une faible dose unique de noviflumuron radiomarqué uniformément sur le cycle difluorobenzoyle a également été administrée par voie orale dans le cadre de ces essais. L'absorption du noviflumuron dans le tube digestif s'est révélée modérée (environ 35 à 56 % de la dose administrée), et similaire après l'administration d'une faible dose unique ou répétée. Les résultats de l'administration de noviflumuron radiomarqué par voie intraveineuse indiquent qu'environ 45 % de la dose a été éliminée dans les matières fécales après une circulation entérohépatique, ce qui laisse croire que l'absorption, après l'administration d'une dose unique par voie orale, était supérieure aux valeurs précitées. Après l'administration d'une dose élevée unique de noviflumuron, l'absorption dans le tube digestif était largement inférieure, soit moins de 5 % de la dose administrée, ce qui laisse supposer une saturation des processus d'absorption.

Le noviflumuron administré par voie orale a principalement été éliminé dans les matières fécales. Cette élimination était plus rapide et plus importante après une dose élevée unique qu'après une dose faible. La plus grande partie du composé radiomarqué récupéré dans les matières fécales était constitué de noviflumuron non modifié. Le composé radiomarqué absorbé était éliminé de façon relativement lente dans l'urine après l'administration de doses faibles et de doses élevées par voie orale. Les métabolites détectés dans l'urine proviennent de la séparation de la partie acylurée et de sa conjugaison avec la glycine.

Après l'administration d'une dose unique ou répétée par voie orale, environ 17 à 29 % du radiomarqueur est demeuré dans les tissus jusqu'à sept jours après l'administration. Il a été principalement détecté dans la carcasse, la peau et le tube digestif (et son contenu). Les autres tissus présentant les concentrations les plus élevées de composé radiomarqué étaient le foie, le rein, le tissu adipeux et l'utérus. Chez les rats ayant reçu une dose élevée unique de noviflumuron radiomarqué par voie orale, seulement 1 % de la dose administrée subsistait dans les tissus après sept jours.

Dans une étude spéciale sur la métabolisation qui visait à déterminer la répartition du composé radiomarqué dans différentes parties du cerveau en fonction du temps, une faible dose unique ou dix faibles doses quotidiennes de noviflumuron radiomarqué sur le cycle fluorodichlorophényle ont été administrées par voie orale à des rats Fischer 344. Les résultats de cette étude ont révélé que l'excrétion de composé radiomarqué diminuait après chaque dose consécutive et que la charge corporelle de composé radiomarqué avait quintuplé entre la première et la dixième dose.

Les tissus présentant les concentrations de composé radiomarqué les plus élevées sept jours après l'administration de la dernière dose étaient, dans l'ordre décroissant, le tissu adipeux, les glandes surrénales, la peau, les ovaires, la rate et le foie. Une autoradiographie du cerveau a révélé que la petite quantité de composé radiomarqué retenue dans le cerveau était localisée et se retrouvait exclusivement dans les vaisseaux sanguins à la surface du plexus choroïde des ventricules, ce qui laisse supposer que le noviflumuron ne traverse pas la barrière hématoencéphalique des rats après une administration par voie orale.

Des études de toxicité à court terme (28 ou 90 jours) et à long terme (un à deux ans) par le régime alimentaire ont été menées chez la souris, le rat et le chien. Dans certaines de ces études, seule une légère baisse du poids corporel, du gain de poids corporel ou de la consommation alimentaire a été observée. Des signes indiquant une augmentation de la toxicité avec la durée de l'administration ont été observés dans les études de 28 et 90 jours. Ce n'était toutefois pas le cas lorsque les effets des études de toxicité de 90 jours étaient comparés à ceux observés après une administration de longue durée. Dans les études de 90 jours chez le rat (Fischer 344) et le chien, une rémission partielle de la plupart des effets observés a été constatée chez les animaux ayant reçu la dose élevée après que ceux-ci aient été soumis au régime alimentaire témoin pendant 28 jours.

Des effets sur le foie, pour la plupart de nature adaptative, ont été constatés chez la souris, le rat et le chien après une exposition répétée par le régime alimentaire. Un poids du foie élevé et une hypertrophie hépatocellulaire ont été observés chez le rat et la souris après une exposition de courte ou de longue durée. Dans les études de courte durée chez la souris et le rat, une vacuolisation des hépatocytes et une hypertrophie hépatocellulaire s'accompagnant d'une altération des propriétés tinctoriales ont été observées. Après deux ans de traitement, la fréquence de foyers basophiles de cellules modifiées dans le foie était élevée chez les rats mâles, mais moins élevée chez les rats femelles. D'autres examens, effectués sur les rats Fischer 344 ayant reçu la dose élevée pendant 90 jours, ont révélé une augmentation de l'activité des oxydases à fonction mixte hépatique et un accroissement du réticulum endoplasmique lisse dans les hépatocytes centrilobulaires. Des effets sur plusieurs paramètres de chimie clinique associés à la fonction hépatique ont également été constatés chez les rongeurs. Les effets observés sont notamment une augmentation de la phosphatase alcaline, du cholestérol, des protéines et de l'albumine, et une diminution du glucose et de l'aspartate aminotransférase. Chez le chien, les effets sur le foie se sont limités à une augmentation du poids du foie après 90 jours d'exposition et une augmentation du cholestérol dans les études sur la toxicité par le régime alimentaire de 90 jours et d'un an.

Les effets sur les reins qui ont été constatés sont une augmentation du poids des reins chez les rats et les chiens après une exposition à court terme par le régime alimentaire, et une augmentation de l'azote uréique du sang couplée à une hyperplasie de l'épithélium du bassinet rénal chez les rats mâles après une exposition chronique par le régime alimentaire.

Seuls les rats ont présenté des signes d'effets sur les glandes surrénales, dont le poids a augmenté chez les femelles Fischer 344 après des expositions de 90 jours et deux ans par le régime alimentaire, et chez les rats Sprague Dawley des deux sexes après une exposition de 90 jours par

le régime alimentaire. Les effets pathologiques sur les glandes surrénales, c'est-à-dire une hypertrophie de la zone fasciculée, n'ont été observés que chez les rats Sprague Dawley, et à des doses moins élevées chez les femelles que chez les mâles.

Des effets sur les testicules et les épididymes ont été notés dans les études à dose répétée par le régime alimentaire chez le rat. Dans l'étude de détermination des doses de 90 jours pour l'étude de toxicité sur le plan de la reproduction chez le rat Sprague Dawley, une diminution du poids des épididymes, une dégénérescence des éléments spermatiques et une réduction du nombre d'éléments spermatiques dans les épididymes ont été notés. Toutefois, aucun effet sur les testicules et les épididymes découlant d'une exposition au noviflumuron n'a été observé dans les deux études de toxicité pour la reproduction subséquentes, puisque ces tissus n'ont pas été examinés au cours de l'étude de toxicité pour la reproduction sur une génération, et que les doses utilisées dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations étaient inférieures à celles ayant causé des effets dans l'étude de détermination des doses de 90 jours. En outre, une augmentation du poids des testicules et de la gravité de l'atrophie des canalicules séminifères, une diminution du poids des épididymes et une aspermie bilatérale ont été observées chez les rats Fischer 344 mâles ayant été exposés pendant deux ans au noviflumuron.

Une légère perturbation des paramètres hémostatiques a été notée dans quelques études à doses répétées par le régime alimentaire. Une augmentation de la numération plaquettaire a notamment été constatée dans l'étude de 28 jours chez la souris, et dans les études de 90 jours et d'un an chez le chien. Une augmentation du temps de prothrombine a également été notée chez les rats Fischer 344 mâles dans les études à court et à long terme.

Des effets hématologiques ont été observés chez le chien seulement. Ces effets sont notamment des changements dans les paramètres liés aux globules rouges, soit une augmentation du nombre de réticulocytes et des cas de polychromatophilie, couplés à une hyperplasie compensatoire des cellules érythroïdes de la moelle osseuse. L'analyse de la numération différentielle des globules blancs a également révélé une augmentation de la numération leucocytaire totale ainsi qu'une inversion du rapport entre les lymphocytes et les neutrophiles.

Des effets sur les poumons et la peau ont été observés seulement après une exposition chronique par le régime alimentaire. Une fréquence accrue des foyers pulmonaires et de l'inflammation chronique des poumons a été constatée chez les rats. Chez les souris, une fréquence accrue de l'inflammation subaiguë à chronique des poumons a été notée chez les mâles et des agrégats de macrophages alvéolaires ont été notés chez les femelles. Des lésions cutanées sous forme de papules et de pustules, diagnostiquées comme étant une hyperkératose et une inflammation des follicules pileux, ont été observées sur la queue des rats après une exposition de longue durée. Une nécrose de la queue a également été constatée chez les rats ayant reçu une dose élevée.

Dans les études à doses répétées par le régime alimentaire, des convulsions ont été observées chez les souris femelles après huit mois d'exposition (les femelles ont reçu des doses plus élevées que les mâles dans l'étude d'oncogénicité), et chez les rats Sprague Dawley dans l'étude de détermination des doses pour l'étude de toxicité sur le plan de la reproduction de 90 jours, après dix semaines d'exposition. Aucun signe de convulsions n'a été noté dans les études menées

avec des rats Fischer 344. Dans une étude de 90 jours par le régime alimentaire chez la souris, qui n'a pas été soumise à l'ARLA mais qui est résumée dans le rapport de l'étude d'oncogénicité, des convulsions ont été constatées après onze semaines d'exposition. Des convulsions ont été observées dans les études de toxicité pour la reproduction qui sont abordées un peu plus loin.

Plusieurs examens portant sur la neurotoxicité, qui comprenaient des observations fonctionnelles, une évaluation de l'activité motrice et une évaluation neuropathologique, ont été menés sur un groupe sacrifié en cours d'essai auquel on a administré du noviflumuron pendant un an dans le cadre de l'étude de toxicité chronique et d'oncogénicité combinées de deux ans réalisée avec des rats Fischer 344. Le seul effet lié au traitement observé chez ce groupe est une diminution de l'activité motrice, laquelle est survenue à une dose plus faible chez les femelles que chez les mâles.

La batterie d'essais in vivo et in vitro menés avec le noviflumuron n'a révélé aucun signe de génotoxicité. Des signes d'oncogénicité ont été constatés chez le rat et la souris après une exposition de longue durée par le régime alimentaire. Une fréquence accrue des adénomes hépatocellulaires a été notée chez les rats mâles ayant reçu la dose maximale d'essai, et une fréquence accrue des polypes du stroma utérin a été notée chez les femelles ayant reçu les deux doses les plus élevées. Chez les souris, une fréquence accrue des adénomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles et les femelles à la dose maximale d'essai. Il convient de noter que la dose maximale d'essai des souris mâles était inférieure à la dose la plus élevée administrée aux souris femelles. En outre, la dose élevée administrée aux rats femelles ayant causé une augmentation de la mortalité, elle a été considérée comme excessive. Chez les deux espèces, les tumeurs soulevant un intérêt ont toutes été jugées bénignes et aucun signe d'évolution vers un néoplasme malin n'a été relevé. Des tumeurs à cellules interstitielles (leydigomes) courantes présentant une taille et un poids supérieurs ont été trouvées chez les rats Fischer 344 ayant été exposés au noviflumuron pendant deux ans. Aucune augmentation de la fréquence de ces tumeurs attribuable au traitement n'a toutefois été observée.

Dans les études de toxicité pour le développement faisant l'objet de lignes directrices, aucun effet nocif sur les mères ou sur le développement n'a été relevé chez les rats et les souris ayant été exposés au noviflumuron par gavage jusqu'à la dose limite d'essai. Une étude tératologique spéciale ne faisant pas l'objet de lignes directrices a également été menée avec le noviflumuron. Dans cette étude, des conceptus prélevés au jour de gestation 9 sur des femelles accouplées à un temps précis ont été mis en culture pendant 48 heures dans du sérum provenant de rats exposés par gavage. Cette étude n'a révélé aucun effet lié au traitement sur le plan de la viabilité, de la croissance ou du développement morphologique des embryons.

Dans le cadre de l'évaluation du potentiel de toxicité du noviflumuron pour la reproduction, une étude de toxicité par le régime alimentaire sur une génération, qui était à l'origine une étude sur deux générations, a été interrompue prématurément en raison d'une mortalité excessive des petits de la génération F1. À la dose élevée, presque tous les petits des portées de la génération F1 étaient morts au jour postnatal (JPN) 21. La plupart sont morts entre les JPN 4 et 14. Encore à la dose élevée, les petits de la génération F1 ont présenté des convulsions tonocloniques et d'autres

signes d'un mauvais état de santé. Comme il a été mentionné précédemment, les parents ayant reçu des doses élevées ont commencé à présenter des convulsions onze semaines après le début de l'administration. Des effets sur la fonction reproductive se sont manifestés à la dose élevée par une diminution du nombre de petits vivants à la naissance et une augmentation du nombre de mortinaissances. Plusieurs mères exposées à la dose élevée qui avaient encore des petits vivants à un certain point de la période de lactation sont passées au régime alimentaire témoin, afin que la capacité des nouveau-nés à survivre aux convulsions et possiblement s'en rétablir puisse être évaluée. Presque tous les petits des portées dont la mère a commencé à recevoir le régime alimentaire témoin pendant la période de lactation sont morts.

Une expérience d'allaitement croisé a été intégrée à l'étude initiale de toxicité pour la reproduction afin de déterminer si la diminution de la survie des petits était attribuable à une exposition in utero ou à une exposition par le lait maternel. Au cours de cette expérience d'allaitement croisé, les petits ayant reçu le lait de mères exposées ont présenté des convulsions et une mortalité excessive, alors que les petits ayant reçu le lait de mères du groupe témoin ont présenté un profil normal de développement et de survie, et n'ont montré aucun signe de convulsions. Les résultats de cette expérience d'allaitement croisé laissent croire que l'exposition des petits au noviflumuron par l'allaitement a causé une diminution de la survie, et que l'exposition in utero n'a pas eu d'incidence, ou n'a eu qu'une faible incidence, sur la mortalité des petits.

Dans une étude subséquente de toxicité pour la reproduction sur deux générations par le régime alimentaire, une dose élevée plus faible que la dose élevée de l'étude de toxicité pour la reproduction sur une génération a été utilisée, afin d'assurer un taux de survie adéquat des petits. Aucun effet nocif n'a été observé chez les animaux de la génération parentale jusqu'à la dose maximale d'essai. À la dose élevée, la survie des petits a diminué après le JPN 4, et des convulsions tonocloniques ont été observées dans plusieurs portées entre le JPN 7 et le JPN 16. Parmi les autres effets observés à la dose élevée chez les petits, citons une baisse de l'activité chez les petits de la génération F1 et une diminution du poids corporel et du gain de poids corporel chez les petits des portées des générations F1 et F2A, du JPN 7 au JPN 21. Des convulsions tonocloniques, observées chez une portée F2A à une seule occasion au JPN 14, constituent le seul effet attribuable au traitement constaté chez les petits à la dose intermédiaire. Il a été noté, dans cette étude, que les convulsions étaient plus prononcées dans les portées de la F2A que dans celles de la F1. Un seul épisode de convulsions a été observé chez les petits de la génération F1, alors que des convulsions ont été observées à plusieurs reprises dans trois portées de la génération F2A. Dans cette génération, trois des quatre mères dont les petits ont eu des convulsions ont perdu la totalité de leurs portées entre les JPN 8 et 14. Dans l'ensemble, cette étude a mis en évidence une sensibilité des jeunes, puisqu'un critère d'effet grave (mortalité des petits) a été constaté sans la présence de toxicité maternelle.

En ce qui concerne la reprotoxicité, l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations n'a révélé aucun effet sur la fonction reproductrice chez les animaux de la génération parentale. Une diminution apparente des indices de conception et de fertilité a été observée au cours du premier accouplement des animaux de la génération F1 à toutes les doses d'essai, d'où le nombre réduit de portées et de petits vivants à la naissance chez la génération F2A. Toutefois, après le

deuxième accouplement des animaux de la génération F1, l'indice de conception et de fertilité des animaux ayant reçu la faible dose était comparable à celui des animaux du groupe témoin. Lorsque les deux accouplements de la génération F1 sont pris en compte, l'indice d'accouplement et de fécondité, ainsi que le nombre de portées et de petits vivants à la naissance, diminuent de façon constante à la dose intermédiaire et à la dose élevée. Un nombre accru de femelles n'ayant pas réussi à produire une portée à l'un ou l'autre des accouplements a également été observé chez la génération F1 à la dose intermédiaire. À la dose intermédiaire et à la dose élevée, le nombre de femelles de la génération F1 déterminées comme étant infertiles était respectivement de cinq et sept. Chez la même génération, parmi les femelles témoins et celles ayant reçu la dose faible, une seule a été déterminée comme étant infertile. À la dose d'essai la plus élevée, une baisse constante de l'indice de conception a été observée chez les animaux de la génération F1, pour les deux accouplements. Dans cette étude, la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) a été établie à la dose intermédiaire pour la toxicité sur le plan de la reproduction, ce qui est jugé prudent, étant donné que : a) aucune diminution des indices de reproduction ne différait de façon statistiquement significative de celle des groupes témoins; b) aucun effet sur la taille des portées n'a été observé à la dose intermédiaire; c) à la dose intermédiaire, plus de 70 % des accouplements ont donné des portées vivantes et cette proportion est montée à 80 % au deuxième accouplement, lorsque les animaux ont été appariés avec un sujet éprouvé de sexe opposé; d) à cette dose, l'indice de conception était inférieur au cours du premier accouplement seulement. La détermination de cette DMENO s'appuie également sur l'affirmation de Holson et al. (2009), selon laquelle l'index de fertilité ne permet pas à lui seul de prédire une altération de la fonction reproductrice et qu'il est essentiel de tenir compte d'autres critères d'effets interdépendants tels que le poids des organes, les changements microscopiques et macroscopiques dans les tissus, les données sur le cycle œstral et l'évaluation quantitative des ovocytes. La baisse des indices d'accouplement et de fertilité observée dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations n'était accompagnée d'aucun autre effet sur l'appareil reproducteur, y compris sur le nombre de spermatozoïdes ou de follicules ovariens, les cycles œstraux et la pathologie des tissus de l'appareil reproducteur.

La demande d'exemption relative à la présentation d'une étude de toxicité par voie cutanée de courte durée a été accordée pour la présente demande d'homologation concernant le noviflumuron, en raison du profil d'emploi proposé et du fait que ce type d'étude n'aborde pas les critères d'effets préoccupants (c'est-à-dire l'altération de la fertilité et la diminution du taux de survie des petits) qui ont été constatés après l'exposition au noviflumuron par voie orale.

Les résultats des études toxicologiques sur le noviflumuron, son concentré de fabrication et sa préparation commerciale chez des animaux de laboratoire sont décrits brièvement aux tableaux 2, 3 et 4 de l'annexe I. Les critères d'effet toxicologique utilisés aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentés au tableau 5 de l'annexe I.

Déclaration d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires d'homologation sont tenus par la loi de déclarer tous les incidents à l'ARLA, notamment les effets nocifs pour la santé ou l'environnement au Canada. En outre, la population générale, la communauté médicale et les organismes gouvernementaux et

non gouvernementaux peuvent déclarer directement à l'ARLA tout incident mettant en cause un pesticide. Le noviflumuron est une nouvelle matière active dont l'utilisation est en attente d'homologation au Canada. Aucun incident touchant la santé humaine ou animale et mettant en cause la matière active noviflumuron n'a été déclaré à l'ARLA, et le demandeur n'a soumis aucun renseignement supplémentaire. Un incident mineur lié au noviflumuron a été déclaré aux États-Unis.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Pour l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant être présents dans les aliments ou aux résidus de produits utilisés à l'intérieur ou autour des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte de la toxicité prénatale et postnatale potentielle et du degré de complétude des données d'exposition et de toxicité relatives aux nourrissons et aux enfants. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

La base de données toxicologiques réunit tous les renseignements requis sur la toxicité du noviflumuron pour les nourrissons et les enfants. Elle contient l'ensemble complet des études requises, y compris des études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, et une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat. Elle contient également une étude de toxicité pour la reproduction sur une génération chez le rat, qui comprend un volet sur l'allaitement croisé ainsi qu'un examen tératologique complet de cultures d'embryons chez le rat.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale, aucun signe de toxicité pour le développement n'a été observé chez le rat ou le lapin jusqu'à la dose limite d'essai. L'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations menée chez le rat a toutefois mis en évidence une sensibilité accrue des jeunes. Des convulsions ont été observées chez les petits dans cette étude, à des doses n'ayant produit aucun effet toxique chez les parents. Dans d'autres études, des convulsions ont également été notées chez les adultes, mais à des doses plus élevées, ce qui indique une sensibilité accrue des jeunes pour ce critère d'effet toxicologique. Cet effet est toutefois bien caractérisé et les doses sans effet nocif observé (DSENO) qui s'y rapportent ont été établies pour les animaux jeunes et adultes. Des effets graves ont également été constatés dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations. Une diminution de la survie des petits a été observée à la dose maximale, qui ne s'est toutefois pas révélée toxique pour les parents. Une altération de la fertilité a été notée à la dose intermédiaire, sans autre indication de toxicité générale chez les parents. Cette altération de la fertilité est jugée importante dans le contexte des dispositions de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, puisque la capacité à produire de futures générations pourrait être compromise. Cependant, le niveau de préoccupation est atténué par le degré de prudence associé au point de départ pour cet effet dans l'étude sur deux générations menée avec le noviflumuron, comme il a est indiqué précédemment.

Dans l'ensemble, la base de données est adéquate pour déterminer la sensibilité des petits, et les effets sur cette population sont bien caractérisés. Étant donné l'approche prudente adoptée dans l'établissement du point de départ pour la toxicité sur le plan de la reproduction, le facteur

prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 3 pour les scénarios d'exposition fondés sur le critère d'effet toxicologique relatif à l'altération de la fertilité provenant de l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations. Le choix de ce critère d'effet confère une protection contre les convulsions et la diminution de la survie des petits observées dans l'étude de toxicité pour la reproduction chez le rat. Pour tous les autres scénarios d'exposition, le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 1.

3.2 Dose aiguë de référence

Il n'a pas été nécessaire de fixer une dose aiguë de référence, car le noviflumuron ne sera pas utilisé sur les aliments.

3.3 Dose journalière admissible

Il n'a pas été nécessaire de fixer une dose journalière admissible, car le noviflumuron ne sera pas utilisé sur les aliments.

3.4 Évaluation des risques en milieu professionnel

3.4.1 Critères d'effet toxicologique

L'exposition en milieu professionnel est d'une durée courte à longue, et elle se produit par voie cutanée. L'exposition par inhalation n'a pas été calculée parce que la pression de vapeur du noviflumuron à $2{,}2 \times 10^{-10}$ Pa (20 °C) indique qu'il est non volatil dans les milieux extérieurs. De plus, la préparation contient un agent liant qui réduit le risque d'émission de poussières.

Pour l'évaluation des risques associés à une exposition cutanée d'une durée courte à longue, la DSENO de 0,5 mg/kg p.c./jour tirée de l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat a été retenue. L'altération de la fertilité a été observée à la DMENO de 5 mg/kg p.c./jour.

La marge d'exposition (ME) cible est de 300, et des facteurs d'incertitude de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique ont été appliqués. Les préoccupations concernant ce critère d'effet, mentionnées à la section Caractérisation des dangers selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, concernent les travailleurs. Un facteur additionnel de 3 a donc été appliqué dans l'évaluation des risques, afin de protéger les travailleuses en âge de procréer.

Le critère d'effet retenu et la ME cible procurent une marge de 3 000 et 300, respectivement, par rapport aux DSENO pour les convulsions et la diminution de la survie des petits observées dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat. Le critère d'effet de la réduction de la fertilité et la ME cible procurent une marge de 500 ou plus par rapport aux DSENO pour tous les types de tumeurs observées.

Évaluation du *risque de cancer*

Dans les études d'oncogénicité menées avec le noviflumuron, une fréquence accrue des adénomes hépatocellulaires a été observée chez les souris mâles et femelles ainsi que chez les rats mâles, et une fréquence accrue des polypes du stroma utérin a été constatée chez les rats femelles. Les préoccupations liées à ces observations sont toutefois atténuées par le fait qu'aucun signe de génotoxicité n'a été décelé dans les essais in vivo ou in vitro menés avec le noviflumuron, que toutes les tumeurs observées étaient bénignes et ne montraient aucun signe indiquant qu'elles pourraient devenir malignes, et que l'augmentation des tumeurs se produisait généralement à des doses élevées qui, dans certains cas, dépassaient le point de saturation d'absorption ou étaient considérées comme excessives. Pour ces raisons, il a été jugé approprié d'utiliser une méthode fondée sur des seuils pour évaluer le risque de cancer. Le critère d'effet retenu et la ME cible procurent une marge suffisante pour tous les types de tumeurs.

3.4.1.1 Absorption cutanée

La pénétration dans la couche cornée dépend de la masse ou de la taille moléculaire, et comme les substances chimiques dont le poids moléculaire est élevé se diffusent plus lentement, l'absorption cutanée en est donc atténuée. La masse moléculaire du noviflumuron, soit 529,15 g/mol, est considérée comme élevée et, par conséquent, un obstacle potentiel à l'absorption.

La solubilité d'une substance chimique dans les solvants polaires et non polaires est souvent le facteur limitant du taux de pénétration dans la peau. La faible solubilité dans l'eau du noviflumuron, à 0,194 mg/L (à 20 °C), peut empêcher son absorption puisqu'il ne pourra pas se dissoudre dans l'épiderme hydrophile.

Une absorption maximale est souvent associée à un log K_{ow} de 1 à 2, avec une limite approchant 3,5. Les composés qui présentent une valeur supérieure sont susceptibles de demeurer dans la couche cornée. Avec un log K_{ow} de 4,94, le noviflumuron aurait de la difficulté à traverser les espaces intercellulaires, puisqu'il risque de se lier à la couche lipophile.

L'état physique d'une substance chimique a également un effet sur l'absorption cutanée. Un liquide se dissoudra plus facilement qu'un solide dans la peau, puisque le liquide n'a pas besoin de changer d'état. Recruit HD aurait probablement une valeur d'absorption cutanée faible, en raison de son état solide.

En général, les substances chimiques hautement liposolubles ou hydrosolubles posent peu de risque d'absorption cutanée. Les propriétés physico-chimiques du noviflumuron permettent de conclure qu'il est peu probable que celui-ci ait une valeur d'absorption cutanée élevée. La valeur d'absorption cutanée du noviflumuron peut donc être abaissée à 50 %, par rapport à la valeur implicite de l'ARLA, établie à 100 %.

3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

3.4.2.1 Évaluation de l'exposition et des risques connexes

Les personnes qui installent et vérifient l'appât à termites Recruit HD peuvent être exposées au noviflumuron. Puisqu'aucune donnée propre au produit chimique permettant d'estimer l'exposition humaine liée à la manipulation du pesticide n'a été fournie, l'exposition cutanée des exterminateurs a été estimée à l'aide de la base de données Pesticide Handlers Exposure Database (PHED, version 1.1), d'après le scénario 15 b (granulés épandus à la main). L'exposition est estimée en supposant que l'exterminateur porte un vêtement à manches longues, un pantalon, des chaussures, des chaussettes et des gants résistant aux produits chimiques. La préparation commerciale étant préparée avec un liant polymère cellulosique, l'exposition à l'appât granulé risque d'être surestimée, en particulier si l'exposition unitaire pour le corps entier est utilisée. Pour cette raison, seule la valeur de l'exposition unitaire des mains est utilisée pour estimer l'exposition pendant la manipulation. En outre, l'appât Recruit HD est formé d'un cylindre d'environ 3,8 cm de diamètre, et l'exterminateur ne serait exposé au noviflumuron que sur la surface externe du cylindre. La quantité de matière active disponible a donc été réduite en conséquence.

Dow AgroSciences a indiqué qu'environ 20 à 25 appâts sont utilisés par maison, et qu'un exterminateur peut traiter jusqu'à trois maisons par jour. L'exposition et les risques ont donc été calculés en supposant un maximum de 75 appâts par jour.

L'estimation de l'exposition par voie cutanée a été calculée en combinant la valeur de l'exposition unitaire cutanée avec la quantité de produit manipulée par jour et le taux d'absorption cutanée. L'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./jour d'après un poids moyen d'un adulte de 80 kg.

Les estimations de l'exposition ont été comparées aux critères d'effet toxicologique cutanés afin d'obtenir la ME. La ME cible est de 300. La ME cutanée, pour l'exposition des mains, dépasse la ME cible lorsque 75 appâts sont installés par jour (voir le tableau 6 de l'annexe I).

3.4.2.2 Exposition des travailleurs après l'application et risques connexes

Les exterminateurs seront également exposés pendant la vérification et l'entretien des points d'appât. Pendant ces activités, les anciens points d'appât seront retirés et remplacés, au besoin. L'exposition, au cours de cette activité, ne devrait pas être supérieure à l'exposition pendant l'installation, et le nombre de points d'appât faisant l'objet d'un entretien ne devrait pas dépasser le nombre de points d'appât installés dans une même journée.

3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes

L'exposition en milieu résidentiel et l'exposition des non-utilisateurs devraient être négligeables, puisque l'appât à termites Recruit HD est appliqué sous la surface du sol, sous forme solide. Le capuchon du système d'élimination des colonies Sentricon est pourvu d'un mécanisme de

verrouillage qui empêche toute manipulation intempestive, en particulier par des enfants. Pour cette raison, l'appât ne peut être utilisé que dans les points d'appât du système d'élimination des colonies Sentricon.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Le noviflumuron est utilisé dans un système d'appât commercial conçu pour protéger les structures des infestations de termites. Lorsqu'il est employé sous forme solide dans un point d'appât pour lutter contre les termites, le noviflumuron ne devrait atteindre l'environnement qu'en très petite quantité.

Les données sur le devenir et le comportement du noviflumuron sont résumées au tableau 7 de l'annexe I.

D'après ses propriétés physico-chimiques, le noviflumuron est très peu soluble dans l'eau. Il est peu probable que la volatilisation à la surface de l'eau ou des sols constitue une voie de dissipation importante du noviflumuron dans l'environnement. Le log K_{ow} de 4,9 indique que le noviflumuron pourrait se bioaccumuler. Cependant, puisque l'exposition de l'environnement devrait être minimale, la bioaccumulation ne devrait pas être préoccupante.

Le noviflumuron devrait être persistant s'il pénètre dans l'environnement. Dans le sol, le noviflumuron se transforme lentement par biotransformation, avec une demi-vie allant de 202 à 399 jours. Son principal produit de transformation est le XDE-007 amine. En milieu aquatique, le noviflumuron est stable à l'hydrolyse dans la plupart des conditions environnementales normales. Toutefois, une hydrolyse peut se produire dans des conditions alcalines (demi-vie de 19 jours, pH 9). Les principaux produits de transformation découlant de l'hydrolyse sont le XDE-007 urée et le XDE-007 amine (pH 9).

Des études de mobilité dans le sol effectuées en Europe et aux États-Unis ont révélé que le noviflumuron était immobile dans tous les types de sols. D'après les résultats de ces études et étant donné son profil d'emploi restreint, il est peu probable que le noviflumuron atteigne les eaux souterraines par lessivage.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Comme l'exposition de l'environnement au noviflumuron sera minime, aucune estimation quantitative des risques environnementaux n'a été effectuée.

5.0 Valeur

Au Canada, la méthode classique de lutte contre les termites consiste à appliquer un insecticide contenant de la perméthrine (groupe de mode d'action 3), du chlorantraniliprole (groupe de mode d'action 28) ou du chlorfénapyr (groupe de mode d'action 13) sur le sol, autour de la structure

concernés. Ces produits tuent uniquement les termites qui entrent en contact avec le sol traité. L'industrie de la lutte contre les ravageurs des structures a souligné la nécessité de disposer d'un appât contre les termites souterrains qui ciblerait la colonie en entier.

L'appât à termites Recruit HD est le premier appât à termites au Canada qui cible les colonies de termites souterrains. Il contient un appât attractif ainsi que du novifflumuron, un régulateur de la croissance des insectes. Le novifflumuron représente un nouveau mode d'action pour la suppression des termites. L'appât, qui est distribué dans toute la colonie, empêche les larves d'atteindre le stade adulte et provoque ainsi l'élimination de la colonie. Le produit étant placé dans un point d'appât, il permet d'utiliser une plus petite quantité d'insecticide que les autres termiticides appliqués au sol. Il est conçu pour être utilisé dans le cadre d'une méthode de lutte antiparasitaire intégrée qui vise la suppression de termites. Il est essentiel de vérifier les points d'appât afin de cerner les zones d'activité des termites et d'assurer un approvisionnement continu en appâts.

Les données d'efficacité provenant d'autres pays ayant utilisé avec succès le novifflumuron dans le cadre d'un programme de lutte contre les termites, par exemple les États-Unis, ont démontré que les appâts de novifflumuron sont efficaces pour supprimer les termites souterrains.

2.1 Utilisations approuvées

L'appât à termites Recruit HD doit être utilisé dans les points d'appât du système d'élimination des colonies Sentricon autour des structures, des aménagements paysagers et des arbres pour éliminer les colonies de termites souterrains.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques a été élaborée par le gouvernement fédéral pour offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Du point de vue de l'évaluation, les critères de la Politique de gestion des substances toxiques relatifs à la persistance et à la bioaccumulation peuvent être respectés. L'exposition de l'environnement au novifflumuron devrait toutefois être minime, puisque ce dernier sera utilisé comme appât à termites à l'intérieur d'un point d'appât du système d'élimination des colonies Sentricon. Les produits classiques de lutte contre les termites sont appliqués directement au sol de façon à créer une barrière chimique entre la structure et les termites. L'utilisation du novifflumuron comme appât à termites peut réduire la quantité de termiticides utilisés, réduisant ainsi l'exposition potentielle de l'environnement à ces produits.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation, ainsi que les contaminants présents dans la préparation commerciale, sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[6]. Cette liste, utilisée conformément à l'*Avis d'intention* NOI2005-01[7] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02[8], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- L'appât à termites Recruit HD, la préparation commerciale du noviflumuron, contient l'agent de préservation 1,2-benzisothiazolin-3-one, qui renferme de faibles concentrations de dibenzodioxines polychlorées et de furanes. L'utilisation de cet agent de préservation dans les produits antiparasitaires à une concentration maximale de 0,1 % a été réévaluée par l'ARLA en 2012 et a été jugée acceptable parce que la teneur en dioxine et en furanes est faible ou gérée conformément à la Directive d'homologation DIR99-03 de l'ARLA pour la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques. Par conséquent, l'ARLA considère qu'aucune autre mesure n'est requise.

- Le Noviflumuron technique ne contient aucun des produits de formulation ou contaminants préoccupants pour la santé ou pour l'environnement mentionnés dans la *Gazette du Canada*.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques soumise aux fins de l'évaluation du noviflumuron est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition à ce produit. Dans les études à court et à long terme effectuées sur des animaux adultes, les organes ciblés étaient le foie, les reins, les glandes surrénales, la peau, les testicules, la moelle osseuse et les poumons. Rien n'indique que le noviflumuron est génotoxique, mais des signes

6 *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25), pages 1611 à 1613. Partie 1 – *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, Partie 2 – *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* et Partie 3 – *Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

7 NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires*.

8 DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

d'oncogénicité ont été constatés chez le rat et la souris après une exposition de longue durée. Aucun signe de toxicité pour le développement découlant de l'exposition au noviflumuron in utero n'a été noté. Des convulsions et une diminution de la survie ont été constatées chez les nouveau-nés exposés au noviflumuron pendant la période de lactation. Ces effets se sont produits en l'absence de toxicité parentale, ce qui indique une sensibilité accrue des jeunes chez le rat. Une altération de la fertilité a également été constatée chez les rats femelles. L'évaluation des risques confère une protection contre les effets toxiques énoncés ci-dessus en garantissant que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés sont bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Les exterminateurs qui manipulent l'appât à termites Recruit HD ne devraient pas être exposés à des concentrations de noviflumuron présentant un risque inacceptable s'ils utilisent le produit conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette. L'équipement de protection individuelle recommandé sur l'étiquette, soit un vêtement à manches longues, un pantalon, des chaussures, des chaussettes, des gants résistant aux produits chimiques et des lunettes de sécurité, protège adéquatement les exterminateurs.

Aucune exposition occasionnelle ou en milieu résidentiel ne devrait se produire si l'appât à termites Recruit HD est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, qui impose notamment d'utiliser le produit uniquement dans les points d'appât du système d'élimination des colonies Sentricon, lesquels sont pourvus d'un capuchon de sécurité.

7.2 Risques pour l'environnement

Vu le profil d'emploi proposé pour l'appât à termites Recruit HD, l'utilisation de ce produit ne devrait entraîner qu'une exposition très limitée de l'environnement. Par conséquent, les risques potentiels pour l'environnement devraient être minimes.

7.3 Valeur

L'appât à termites Recruit HD, qui combine un appât attirant et du noviflumuron, un régulateur de la croissance des insectes, est le premier appât au Canada qui élimine les colonies de termites souterrains en empêchant les larves d'atteindre le stade adulte. L'utilisation d'un appât pour supprimer les termites constitue une nouvelle méthode pour combattre cette espèce nuisible au Canada, et l'industrie de la lutte contre les ravageurs des structures a souligné la nécessité d'intégrer ce type de produit aux programmes de lutte contre les termites. L'appât à termites Recruit HD cible les colonies et permet de réduire la quantité d'insecticide utilisée, comparativement aux traitements classiques contre les termites appliqués au sol. Le noviflumuron représente un nouveau mode d'action contre les termites souterrains et il est peu probable que ceux-ci y acquièrent une résistance.

8.0 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et

d'utilisation de l'insecticide technique Noviflumuron, du concentré de fabrication Noviflumuron 50 % et de l'appât à termites Recruit HD, qui contiennent du noviflumuron comme matière active de qualité technique, pour supprimer les colonies de termites souterrains et protéger les structures contre les dommages causés par les termites.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit a de la valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Liste des abréviations

↑	augmentation
↓	diminution
<	plus petit que
>	plus grand que
≥	plus grand ou égal à
λ	longueur d'onde
ε	émissivité
°C	Celsius
µg	microgramme
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate aminotransférase
AUS	azote uréique du sang
CAS	Chemical Abstracts Service
CD	Charles Darwin
CIM	cote d'irritation maximale
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
cm^3	centimètre cube
CMM	cote moyenne maximale
CO	carbone organique
DA	dose absorbée
DER	Data Evaluation Report (États-Unis)
DIR	Directive d'homologation
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
F1	première génération filiale
F2	deuxième génération filiale
g	gramme
GB	globule blanc
GR	globule rouge
Hb	hémoglobine
HCT	hématocrite
JPN	jour postnatal
kg	kilogramme
K_{oc}	coefficient de partage carbone organique-eau
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol–eau
L	litre
m.a.	matière active
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
ml	millilitre
mol	mole
nm	nanomètre
NOI	Avis d'intention

p.c.	poids corporel
Pa	Pascal
PAL	phosphatase alcaline
pH	mesure de l'acidité ou de la basicité d'une solution aqueuse
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
ppm	partie par million
$t_{1/2}$	demi-vie
TD_{50}	temps de dissipation à 50 %
VGM	volume globulaire moyen
XDE-007	noviflumuron

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus

Matrice	Identification de la méthode	Analyte	Méthode d'analyse	Limite de quantification	Référence
Sol	Sans objet	Matière active	Chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem	0,01 ppm	N° de l'ARLA 2463360
Sédiments	Sans objet	Matière active	Chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem	0,01 ppm	N° de l'ARLA 2643360

Tableau 2 Profil de toxicité de l'appât à termites Recruit HD contenant du noviflumuron

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas, les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Exposition aiguë par voie orale Exposition aiguë par voie cutanée Exposition aiguë par inhalation Irritation cutanée Irritation oculaire Sensibilisation cutanée N° de l'ARLA 2277921	La demande d'exemption a été accordée en raison de la très faible toxicité aiguë et de la faible concentration (0,5 %) de la matière active, ainsi que de la faible toxicité des coformulant inertes (matrice cellulosique).

Tableau 3 Profil de toxicité du concentré de fabrication Noviflumuron 50 %

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas, les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	**Résultats de l'étude**
Exposition aiguë par voie orale (essai normalisé) Rat (Fischer 344) N° de l'ARLA 2277876	Faible toxicité DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Le seul signe clinique observé est la souillure de la région périnéale avec de l'urine.
Exposition aiguë par voie cutanée Rat (Fischer 344) N° de l'ARLA 2277877	Faible toxicité DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Les signes cliniques observés sont notamment les suivants : région périnéale souillée d'urine, région périoculaire souillée, région périnasale souillée et larmoiement.
Exposition aiguë par inhalation Rat (Fischer 344) N° de l'ARLA 2277878	Faible toxicité CL_{50} > 0,92 mg/L (concentration maximale qui peut être obtenue) Les signes cliniques observés sont notamment les suivants : matière brune humide autour du nez immédiatement après l'exposition, puis apparence négligée, matière rouge séchée dans la région faciale et/ou autour des yeux, matière brune autour du nez et/ou des yeux pendant la période d'observation après le traitement.
Irritation cutanée Lapin (néo-zélandais blanc) N° de l'ARLA 2277880	Non irritant La cote d'irritation cutanée était de zéro dans tous les cas.
Irritation oculaire Lapin (néo-zélandais blanc) N° de l'ARLA 2277879	Non irritant La cote d'irritation oculaire était de zéro dans tous les cas.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Sensibilisation cutanée (Buehler) Cobaye (Hartley albinos) N° de l'ARLA 2277881	Négatif La cote d'irritation cutanée était de zéro dans tous les cas.

Tableau 4 Profil de toxicité du noviflumuron de qualité technique

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas, les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule. Sauf indication contraire, les effets sur le poids des organes correspondent aux effets sur le poids absolu des organes et sur le poids relatif des organes par rapport au poids corporel. Les effets observés à des doses supérieures à la DMENO ne sont pas indiqués dans le tableau pour la plupart des études, et ce, par souci de concision.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Exposition aiguë par voie orale (essai normalisé) Rat (Fischer 344) N° de l'ARLA 2277802	Faible toxicité DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Le seul signe clinique observé est la souillure de la région périnéale avec des matières fécales.
Exposition aiguë par voie cutanée Lapin (néo-zélandais blanc) N° de l'ARLA 2277805	Faible toxicité DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Un épaississement de la peau a été observé au site d'essai cutané. Le seul signe clinique observé est la souillure de la région périnéale avec des matières fécales.
Exposition aiguë par inhalation Rat (Fischer 344) N° de l'ARLA 2277806	Faible toxicité CL_{50} > 5,24 mg/L Les signes cliniques observés sont notamment les suivants : région périnéale souillée (d'urine et/ou de matières fécales) et corps très souillé (d'urine et de matières fécales).
Irritation cutanée Lapin (néo-zélandais blanc) N° de l'ARLA 2277808	Non irritant La cote d'irritation cutanée était de zéro dans tous les cas.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Irritation oculaire Lapin (néo-zélandais blanc) N° de l'ARLA 2277807	Irritation minime CMM = 0,4/110 CIM = 7,3/110 (après 1 heure) Dans tous les cas, la cote d'irritation était de zéro 48 heures après l'instillation.
Sensibilisation cutanée (Buehler) Cobaye (Hartley albinos) N° de l'ARLA 2277812	Négatif Aucune réaction cutanée n'a été constatée.
Sensibilisation cutanée (maximisation) Cobaye (Hartley albinos) N° de l'ARLA 2277810	Négatif Les cotes d'irritation cutanée des groupes expérimentaux étaient similaires à ceux du groupe témoin après chaque provocation.
28 jours par voie cutanée N°s de l'ARLA 2277801; 2277813	La demande d'exemption relative à la présentation d'une étude de toxicité par voie cutanée de courte durée a été accordée pour la présente demande d'homologation concernant le noviflumuron, en raison du profil d'emploi proposé et du fait que ce type d'étude n'aborde pas les critères d'effet préoccupants (c'est-à-dire l'altération de la fertilité et la diminution de la survie des petits) qui ont été constatés après l'administration de noviflumuron par voie orale.
28 jours par voie orale (alimentation) Souris (CD-1) N° de l'ARLA 2277816	DSENO = 10,8/11,2 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 110/113 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↑ plaquettes, ↑ cholestérol, ↑ poids du foie.
28 jours par voie orale (alimentation) Rat (Fischer 344) N° de l'ARLA 2277819	DSENO = 101/105 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 513/521 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↑ poids du foie, ↑ poids absolu des reins, ↑ PAL, ↓ glucose, ↑ cholestérol; hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire (femelles).
90 jours par voie orale (alimentaire) Rat (Fischer 344)	DSENO = 11,0/10,6 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 110/105 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↓ poids corporel, ↓ gain de poids corporel, ↑ PAL, ↓ AST, ↓ glucose, ↑ cholestérol, ↑ poids du foie, ↑ poids

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
N° de l'ARLA 2495523	relatif des reins, hypertrophie hépatocellulaire accompagnée d'une modification des propriétés tinctoriales [↑ coloration éosinophile du cytoplasme], ↑ temps de prothrombine, ↑ protéines (mâles), ↑ poids des surrénales (femelles).
90 jours par voie orale (alimentaire) – étude de détermination des doses pour l'étude de toxicité sur le plan de la reproduction sur deux générations Rat (Sprague Dawley) N° de l'ARLA 2495522	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, cette étude étant considérée comme complémentaire. Effets à 10 mg/kg p.c./jour : vacuolisation hépatocellulaire compatible avec une stéatose hépatique (très légère chez 2/8 rats à cette dose), hypertrophie de la zone fasciculée des glandes surrénales (très légère chez 3/8 rats à cette dose) (femelles).
90 jours par voie orale (alimentaire) Chien (beagle) N° de l'ARLA 2277814	DSENO = 0,9/1,1 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 115/113 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↓ GR, ↑ VGM, hyperplasie des érythrocytes de la moelle osseuse, ↑ plaquettes, ↓ Hb, ↓ HCT, ↑ poids des reins, ↑ poids relatif du foie (mâles).
Un an par voie orale (alimentaire) Chien (beagle) N° de l'ARLA 2495524	DSENO = 9,3/8,7 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 69/70 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↑ fréquence de la polychromatophilie, hyperplasie des érythrocytes de la moelle osseuse, ↑ GB, plaquettes, ↑ fréquence de matières fécales molles, ↑ VGM, ↑ cholestérol (mâles); ↑ réticulocytes (femelles).
Toxicité chronique et oncogénicité combinées, voie alimentaire, 2 ans Rat (Fischer 344) N°s de l'ARLA 2277821, 2495525	DSENO = 1,0 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 79/76 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets à la DMENO : ↓ poids corporel (légère), ↓ gain de poids corporel, ↑ PAL, ↓ AST, ↑ cholestérol, ↑ poids du foie, foyers pulmonaires, inflammation chronique du poumon, hypertrophie hépatocellulaire, hyperkératose et inflammation des follicules pileux de la queue, papules et pustules sur la peau de la queue, ↑ temps de prothrombine, ↑ protéines, ↑ AUS, ↑ poids des reins, ↑ poids des testicules, ↓ poids des épididymes, ↓ poids de la rate (↓ incidence de leucémie à grands lymphocytes granuleux), ↑ foyers basophiles d'altération cellulaire dans le foie, hyperplasie et minéralisation de l'épithélium du bassinet du rein, aspermie bilatérale, tumeurs des cellules interstitielles testiculaires plus larges (mâles); ↓ activité motrice, souillures d'urine, ↓ foyers basophiles d'altération cellulaire dans le foie, ↑ poids des surrénales, masse/nodule dans l'utérus (femelles).

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Lésions néoplasiques : ↑ fréquence des adénomes hépatocellulaires (mâles), ↑ fréquence des polypes du stroma utérin (femelles) Signes d'oncogénicité
Oncogénicité sur 18 mois (alimentation) Souris (CD-1) N° de l'ARLA 2277823	DSENO = 0,5/3,0 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) DMENO = 30/31 mg/kg p.c./jour (mâles/femelles) Effets de la DMENO : inflammation du poumon (mâles), ↑ poids du foie, agrégats de macrophages alvéolaires (femelles) Effets à la deuxième dose la plus élevée (100 mg/kg p.c./jour) : convulsions tonocloniques après 8 mois de traitement, ↑ mortalité, hypertrophie hépatocellulaire (femelles) Lésions néoplasiques : ↑ fréquence des adénomes hépatocellulaires Signes d'oncogénicité chez les mâles Signes d'oncogénicité chez les femelles à la dose excédant la dose maximale tolérée
Toxicité pour la reproduction sur une génération, avec allaitement croisé (alimentation) Rat (Sprague Dawley) N° de l'ARLA 2495526	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies, cette étude étant considérée comme complémentaire. Effets chez les parents à 100 mg/kg p.c./jour : convulsions tonocloniques pendant les semaines 11 à 15, ↓ consommation alimentaire, ↓ poids corporel (mâles), ↓ poids corporel et gain de poids corporel pendant la gestation et la lactation (femelles) Effets sur la reproduction à 100 mg/kg p.c./jour : nombre de petits vivants à la naissance, ↑ mortinaissances Effets chez les descendants à 100 mg/kg p.c./jour : ↓ survie des petits (perte complète de 23/24 portées au JPN 21, la plupart des morts sont survenues entre les JPN 4 et 14), convulsions tonocloniques, peau pâle, pas de lait dans l'estomac, tissu placentaire attaché, aspect émacié, froid au toucher, ↓ poids corporel des petits aux JPN 7 et 14. Des 13 mères ayant commencé à recevoir la ration alimentaire témoin pendant la lactation, 12 ont perdu leur portée en entier. Les petits ayant reçu par allaitement croisé le lait de mères exposées ont présenté des convulsions et une mortalité excessive, et tous les petits sont morts dans 7/8 portées. Les petits ayant reçu par allaitement croisé le lait de mères du groupe témoin ont présenté un

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	profil normal de développement et de survie. Aucun signe de convulsion n'a été observé chez ces petits. *Ces résultats indiquent que l'exposition au noviflumuron par l'allaitement a provoqué une diminution de la survie des petits et que l'exposition gestationnelle n'a joué qu'un rôle minime, voire aucun, dans cette diminution.*
Toxicité pour la reproduction sur deux générations (alimentation) *Rat (Sprague Dawley)* *N° de l'ARLA 2277828*	*DMENO chez les parents = 25 mg/kg p.c./jour (dose maximale d'essai)* *La DMENO chez les parents n'a pas été établie, aucun effet nocif n'ayant été observé.* *DMENO pour la reproduction = 0,5 mg/kg p.c./jour* *DMENO pour la reproduction = 5 mg/kg p.c./jour* *Effets à la DMENO pour la reproduction : ↓ indices d'accouplement et de fertilité pour les deux accouplements des parents de la génération F1, ↓ indices de conception pour des deux accouplements des parents de la génération F1, ↓ nombre de portées et de petits vivants pour les deux accouplements des parents de la génération F1, ↑ nombre de femelles infertiles dans la génération F1 (femelles).* *DMENO chez les petits = 0,5 mg/kg p.c./jour* *DMENO chez les petits = 5 mg/kg p.c./jour* *Effets à la DMENO chez les petits : convulsions tonocloniques dans une portée de la génération F2A au JPN 14.* *Effets chez les petits à la deuxième dose la plus élevée (25 mg/kg p.c./jour) : ↓ survie des petits des générations F1 et F2A après le JPN 4, mort de tous les petits d'une même portée (2 portées F1, 3 portées F2A), convulsions tonocloniques du JPN 7 au JPN 16 (5 portées F1, 4 portées F2A), baisse de l'activité (F1), ↓ poids corporel aux JPN 7 à 21 (F1 et F2A), ↓ gain de poids corporel (F1 et F2A).* *Présence d'un critère d'effet grave (baisse de la survie des petits) sans toxicité maternelle*
Toxicité pour le développement (gavage) *Rat (Sprague Dawley)* *N° de l'ARLA 2277831*	*DMENO chez les mères = 1 000 mg/kg p.c./jour (dose maximale d'essai)* *La DMENO chez les mères n'a pas été établie, aucun effet nocif n'ayant été observé.* *DMENO pour le développement : 1 000 mg/kg p.c./jour* *La DMENO pour le développement n'a pas été établie, aucun effet*

Type d'étude, numéro et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	noxif n'ayant été observé. Aucun signe de sensibilité chez les jumeaux.
Toxicité pour le développement (gavage) Lapin (race néo-zélandaise blanc) N° de l'ARLA 2277833	DSENO chez les mères = 1 000 mg/kg p.c./jour (dose maximale d'essai) La DMENO chez les mères n'a pas été établie, aucun effet nocif n'ayant été observé. DSENO pour le développement : 1 000 mg/kg p.c./jour La DMENO pour le développement n'a pas été établie, aucun effet nocif n'ayant été observé. Aucun signe de sensibilité chez les jumeaux.
Examen tératologique de cultures d'embryons complets (gavage) Rat (souche non précisée) N° de l'ARLA 2409551	Des conceptus provenant de rats femelles accouplées à un moment déterminé ont été explantés au jour de gestation 9 et ont été mis en culture pendant 48 heures dans du sérum prélevé chez des rats femelles non gravides ayant été exposées au novaluron par gavage pendant 3 jours. Aucun effet sur le poids corporel ni observations cliniques chez les donneuses de sérum. La viabilité et les paramètres de croissance des embryons à 1 000 mg/kg p.c. étaient similaires ou légèrement supérieurs à ceux des embryons témoins. Aucune anomalie morphologique liée au traitement n'a été observée chez les embryons. Les résultats de cet examen indiquent que la substance d'essai n'a aucun potentiel tératologique. L'étude est considérée comme complémentaire.
Test de mutation inverse sur bactéries *S. typhimurium*, souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537; *E. coli* WP2uvrA N° de l'ARLA 2277839	Négatif Essais menés jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Essai in vitro de mutation sur des cellules de mammifères Cellules ovariennes de hamster chinois N° de l'ARLA 2277838	Négatif Essais menés jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation
Test d'aberrations chromosomiques in vitro (essai préliminaire) Lymphocytes de rat N° de l'ARLA 2405526	Négatif Essais menés jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation L'étude est considérée comme complémentaire.
Test d'aberrations chromosomiques in vitro Lymphocytes de rat N° de l'ARLA 2405527	Négatif Essais menés jusqu'à des concentrations entraînant une précipitation
Test in vivo des micronoyaux Souris (CD-1) N° de l'ARLA 2277840	Négatif Essais menés jusqu'à la dose limite
Toxicocinétique limitée (gavage) Rat (Fischer 344) ^{14}C-[illegible], radiomarqué uniformément sur le cycle fluorodichlorophényle N° de l'ARLA 2277842	L'absorption était rapide; des concentrations quantifiables de composé radiomarqué ont été détectées dans le plasma 15 minutes après l'administration de la dose. Le temps pour atteindre la concentration maximale était de 3 à 6 heures après l'administration de la dose. Ni la concentration plasmatique maximale ni l'aire sous la courbe n'étaient proportionnelles à la dose. La dose intermédiaire était dix fois plus élevée que la dose faible, alors que la concentration plasmatique maximale et l'aire sous la courbe étaient 6 à 7 fois plus élevées. La dose élevée était environ 25 fois plus élevée que la dose faible, alors que la concentration plasmatique maximale et l'aire sous la courbe était 7 à 9 fois plus élevée. 72 heures après l'administration, environ 1 à 5 % de la dose administrée (DA) a été récupérée dans l'urine et 75 à 90 % de la DA a été récupérée dans les matières fécales.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	La quantité de composé radiomarqué récupérée dans l'urine était supérieure chez les femelles, et a diminué avec l'augmentation de la dose. De la totalité du composé radiomarqué excrété dans l'urine après l'administration, environ 54 à 69 % avait été récupéré après 24 heures, et 81 à 88 % après 48 heures. La vitesse d'élimination dans l'urine était de 5 à 6 ml/heure. La quantité de composé radiomarqué récupérée dans les matières fécales était supérieure chez les femelles, et a augmenté avec l'augmentation de la dose. Chez les mâles, le composé radiomarqué a été éliminé rapidement, 88 à 95 % de la quantité totale de composé radiomarqué excrétée ayant été récupérée dans les 24 heures. Chez les femelles, 54 à 77 % du composé radiomarqué éliminé avait été récupéré 24 heures après l'administration, et 96 % après 48 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique était de 52 à 63 heures. Du composé radiomarqué était encore détecté dans le plasma 72 heures après l'administration. Aucune trace du composé d'origine n'a été détectée dans l'urine. Deux métabolites urinaires coéluants, identifiés comme étant le conjugué glucuronide de l'hexafluoropropoxyfluorodichloroaniline et le conjugué d'acide mercapturique du composé d'origine, formaient 35 % de la substance radiomarquée récupérée. Un troisième métabolite urinaire, identifié comme étant le conjugué sulfate de l'hexafluoropropoxyfluorodichloroaniline, représentait 65 % de la substance radiomarquée excrétée dans l'urine.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicocinétique (gavage) Rat (Fischer 344) N° de l'ARLA 2495529 ^{14}C-XDE-007, radiomarqué uniformément sur le cycle fluorodichlorophényle ou le cycle difluorobenzoyle	La quantité absorbée était de 41 à 56 % de la DA après une faible dose unique, 35 % de la DA après des faibles doses multiples, et seulement 2 à 5 % après une dose unique élevée (mâles légèrement > femelles). Si l'on tient compte de l'excrétion du composé radioactif dans les matières fécales chez les animaux exposés à une faible dose du composé marqué sur le cycle fluorodichlorophényle par voie intraveineuse (46 % chez les mâles et 41 % chez les femelles), l'absorption estimative, après l'administration d'une faible dose unique par voie orale, dépasse probablement les valeurs données ci-dessus. L'excrétion urinaire représentait 10 à 16 % de la DA (mâles > femelles) pour tous les groupes ayant reçu une faible dose avec le radiomarqueur fluorodichlorophényle. Avec le radiomarqueur difluorobenzoyle, c'est 37 % de la DA qui a été détectée dans l'urine. Seulement 1 % de la DA a été détectée dans l'urine après une dose unique élevée. L'élimination dans l'urine était relativement lente (> 80 % du composé radiomarqué éliminé dans l'urine était éliminé 96 et 72 heures après l'administration de la faible dose et de la dose élevée, respectivement). L'élimination du composé radiomarqué dans l'urine était biphasique. Elle était plus rapide dans la première phase (demi-vie de 20 à 36 heures) et plus lente dans la deuxième (demi-vie de 62 à 110 heures). Le composé radiomarqué excrété dans les matières fécales représentait 51 à 64 % de la DA après l'administration de doses faibles, et 90 à 96 % de la DA après une dose élevée unique du composé marqué sur le cycle fluorodichlorophényle. Après l'administration d'une faible dose du composé marqué sur le cycle difluorobenzoyle, 36 à 41 % de la DA a été détectée dans les matières fécales. La quantité éliminée par la voie biliaire représentait 53 à 60 % de la DA après l'administration par voie intraveineuse. L'élimination dans les matières fécales était rapide à la dose élevée (96 % du composé éliminé dans les matières fécales a été excrété en 24 heures). L'élimination dans les matières fécales était plus lente chez les animaux ayant reçu la dose faible (> 80 % du composé radiomarqué éliminé dans les matières fécales a été excrété 72 à 120 heures après l'administration). Après l'administration d'une faible dose unique ou de faibles doses multiples par voie orale, 17 à 29 % de la DA est demeurée dans les tissus jusqu'à 7 jours après l'administration (11 à 17 % de la DA a été détectée dans la carcasse résiduelle, 2 à 7 % dans la peau et 2 à 3 % dans le tube digestif). Parmi les autres tissus, ce sont le foie, les reins, le tissu adipeux et l'utérus qui contenaient les concentrations résiduelles les plus élevées.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	Sept jours après l'administration d'une dose unique élevée de ^{14}C-XDE-007 par voie orale, il ne restait qu'environ 1 % de la DA dans les tissus, les concentrations les plus élevées se retrouvant dans le tube digestif, la carcasse et la peau. Les concentrations de composé radiomarqué les plus élevées, une fois normalisées en fonction du poids des tissus, ont été mesurées dans le tissu adipeux, les ovaires, les glandes surrénales, la peau, le foie et les reins. Le rapport entre les concentrations dans les tissus, aux deux doses, était de 1 à 20 (4 à 6 fois plus élevées qu'à la dose faible, pour la majorité des cas), ce qui est bien en deçà de la différence entre les deux doses, qui est de 100. La majorité du composé radiomarqué récupérée dans les matières fécales était du XDE-007 non modifié (35 % de la DA dans le cas d'une dose faible unique de composé marqué sur le cycle difluorobenzoyle administrée par voie orale; 47 à 54 % de la DA dans le cas d'une faible dose unique ou de faibles doses multiples de composé marqué sur le cycle fluorodichlorophényle administrées par voie orale, 25 à 26 % après l'administration d'une dose faible de composé marqué sur le cycle fluorodichlorophényle par voie intraveineuse; 88 à 96 % de la DA dans le cas d'une dose élevée unique de composé marqué sur le cycle fluorodichlorophényle). Quatre métabolites secondaires ont été détectés dans les matières fécales, mais un seul d'entre eux a été caractérisé. Le métabolite trouvé dans les matières fécales (2 à 9 % de la DA après l'administration de doses faibles de composé marqué sur le cycle fluorodichlorophényle) a été identifié comme étant un analogue déchloro du composé d'origine, qui découle soit d'une déchlorination métabolique ou, plus probablement, d'une impureté de la substance d'essai radiomarquée. Quatre métabolites présents dans l'urine ont été caractérisés. Les métabolites majeurs détectés dans l'urine représentaient le clivage de la partie acylurée. Les métabolites détectés dans l'urine qui provenaient du composé marqué sur le cycle difluorobenzoyle étaient l'acide difluorobenzoïque (32 % de la DA) et le conjugué de glycine (acide hippurique) correspondant (4 % de la DA).
Toxicocinétique (gavage) (suite) Rat (Fischer 344) N° de l'ARLA 2495529	Les métabolites du composé marqué sur le cycle fluorodichlorophényle générés par hydroxylation (2 à 6 % de la DA dans les matières fécales après l'administration d'une faible dose unique ou de faibles doses multiples par voie orale) et par la conjugaison avec l'acide glucuronique (2 à 4 % de la DA dans l'urine après l'administration d'une dose unique ou de plusieurs doses faibles par voie orale) et le sulfate (6 à 12 % de la DA dans l'urine après

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
^{14}C-XDE-007; radiomarqué uniformément sur le cycle fluorodichlorophényle ou sur le cycle difluorobenzoyle	l'administration d'une faible dose unique ou de faibles doses multiples par voie orale; < 1 % de la DA dans l'urine après l'administration d'une dose élevée unique par voie orale). Le XDE-007 est excrété non modifié ou métabolisé par le clivage de la partie acylurée suivi de la conjugaison avec la glycine et l'excrétion dans l'urine.
Étude spéciale de toxicocinétique (visant à déterminer la répartition du composé radioactif dans différentes parties du cerveau en fonction du temps) Rat (Fischer 344) N° de l'ARLA 2495530 ^{14}C-XDE-007; radiomarqué uniformément sur le cycle fluorodichlorophényle	Après l'administration d'une dose unique, les concentrations du composé radiomarqué détectées dans le cerveau, le plasma et le sang entier (incluant les globules rouges) ont diminué de 17, 64 et 70 % respectivement entre 3 et 24 heures après l'administration. Puisque la concentration de composé radiomarqué dans le cerveau après l'administration d'une dose unique était inférieure à celle ayant pu être utilisée pour la localisation autoradiographique, aucune évaluation supplémentaire n'a été effectuée pour ce groupe. Après l'administration de doses répétées, la proportion de composé radiomarqué encore présente dans les tissus, la carcasse et le tube digestif (et son contenu) combinés correspondait à 37, 28, et 17 % de la DA 3 heures, 24 heures et 120 heures respectivement après l'administration de la dernière dose.
	L'excrétion urinaire journalière du composé radiomarqué, qui représentait 3 à 4 % de la dose subsistant dans le corps pendant la période d'administration, a diminué à 2 % pendant la période suivant la fin du traitement. L'élimination urinaire était légèrement plus élevée pendant les cinq premiers jours d'administration, comparativement aux cinq derniers jours. Au total, 12 % de la DA a été éliminée dans l'urine pendant la période d'administration de 10 jours et les 7 jours qui ont suivi. L'excrétion fécale journalière du composé radioactif, qui représentait 20 à 32 % de la dose subsistant dans le corps pendant les 4 premiers jours d'exposition, a ensuite diminué à 15 à 19 % de la charge corporelle au cours des 6 derniers jours d'exposition. Ce pourcentage est même descendu à 6 à 8 % de la charge corporelle pendant la période suivant la fin du traitement. Au total, 63 % de la DA a été éliminée dans les matières fécales pendant la période d'administration de 10 jours et les 7 jours qui ont suivi. La diminution de l'élimination dans l'urine et les matières fécales au cours de l'administration de doses successives peut être attribuable à l'augmentation de la charge corporelle totale, qui a presque quintuplé entre la première et la dernière dose, et au fait que l'élimination n'a

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
	pas atteint un état stationnaire pendant la période d'administration. La répartition de la dose absorbée, dans l'ordre, est la suivante : tissu adipeux >> glandes surrénales ≥ peau > ovaires, rate et foie. La concentration de composé radiomarqué détectée dans le cerveau était faible, même après l'administration de doses multiples (10 par jour) (0,007 % de la DA), et n'était que 3 fois plus élevée que la concentration détectée après l'administration d'une dose unique. La distribution du composé radiomarqué dans le cerveau était localisée et se retrouvait exclusivement dans les vaisseaux sanguins à la surface du plexus choroïde des ventricules; aucune trace du radiomarqueur ^{14}C-XDE-007 n'a traversé la barrière hématoencéphalique.

Tableau 5 Critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques sanitaires associés au noviflumuron

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	ME cible[1]
Cutanée, court à moyen terme[2]	Toxicité pour la reproduction chez le rat (régime alimentaire)	DSENO pour la toxicité sur le plan de la reproduction = 0,5 mg/kg p.c./jour, d'après la baisse de la fertilité observée chez la génération F1	300
Cancer	Signes de tumeurs dans le foie chez le rat et la souris et de polypes du stroma utérin chez le rat. Les critères d'effet retenus pour l'évaluation des risques autres que le cancer procurent une protection contre toute incertitude qui pourrait subsister à l'égard du potentiel cancérogène du noviflumuron.		

[1] La marge d'exposition (ME) correspond à la ME cible dans les évaluations de l'exposition professionnelle.
[2] Une DSENO par voie orale ayant été retenue, un facteur d'absorption cutanée de 50 % a été utilisé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

Tableau 6 Marge d'exposition par voie cutanée pour les exterminateurs qui installent l'appât à termites Recruit HD

Nombre de points d'appât par jour[1]	Quantité manipulée par jour[2] (kg m.a./jour)	PHED – Appât granulaire (épandu à la main seulement)[3] (µg/kg m.a. manipulée)	Exposition cutanée des mains[4] (mg/kg p.c./jour)	ME cutanée[5]
25	0,00853	7 978	0,000425	1 180
75	0,0256		0,00128	392

[1] Étant donné que 25 points d'appât par jour sont le maximum par habitation et qu'un exterminateur peut traiter au plus trois maisons par jour.

[2] Quantité manipulée par jour (kg m.a./jour) = nombre de points d'appât par jour (points d'appât/jour) × dose (341 mg m.a./poste) × facteur de conversion (kg/1 000 000 mg).
[3] Scénario 15b de la PHED : appât granulaire épandu à la main (données du scénario « avec gants » seulement)
[4] Exposition cutanée des mains (mg/kg p.c./jour) = PHED (µg/kg m.a. manipulée) × quantité manipulée par jour (kg m.a. manipulée/jour) × absorption cutanée (50 %) × facteur de conversion (mg/1000 µg) ÷ 80 kg p.c.
[5] Marge d'exposition (ME) cutanée = DSENO de 0,5 mg/kg p.c./jour ÷ exposition cutanée des mains (mg/kg p.c./jour); ME cible = 300.

Tableau 7 Devenir et comportement dans l'environnement

Type d'étude	Substance à l'essai	Conditions de l'étude	Valeur ou critère d'effet	Interprétation	Principaux produits de transformation	Référence (n° ARLA)
Transformation abiotique						
Hydrolyse	XDE-007	7 jours, pH 5, 7 et 9, à 25 °C	Stable à pH 5 et 7; $t_{1/2}$ à pH 9 = 19 jours	N'est pas une voie de transformation importante.	pH 5 et 7 : sans objet pH 9 : XDE-007 urée et XDE-007 amine	2463548
Biotransformation						
Sol, en conditions aérobies	XDE-007	365 jours, 3 sols, pH 5,2-7,5, % CO 0,8-4,2	DT_{50} = 202 à 399 jours	Persistant	XDE-007 amine, CO_2	2463549
Mobilité						
Adsorption et désorption	XDE-007	8 sols (pH 4,7-7,9, % CO 1,2-2,3)	K_{oc} = 32162 à 469335	Immobile	Sans objet	2463550

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

N° de l'ARLA	Référence
2277795	2013, Chemistry Requirements for Noviflumuron Technical Insecticide, DACO: 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6 CBI
2277796	2001, 5-Batch Analysis for XDE-007 Technical, DACO: 2.13.3 CBI
2277797	2001, Group B - Physical/Chemical Properties of XDE-007, DACO: 2.14, 2.14.1, 2.14.10, 2.14.11, 2.14.12, 2.14.13, 2.14.2,2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9 CBI
2277798	2013, Sample of Analytical Standards, Noviflumuron Technical Insecticide, DACO: 2.15
2277800	2001, Group A: XDE-007 Technical Active Ingredient: Product Identity and Composition, Description of Materials Used to Produce the Product, Description of the Production Process, Description of the Formulation Process, Discussion of Formation of Impurities
2277870	2013, Product Identification, Noviflumuron 50% Manufacturing Concentrate, DACO: 3.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4 CBI
2277871	2001, Group A-Product Identity, Composition, and Analysis for GF-366; A Manufacturing Use Product Containing 50 Wt% XDE-007, DACO: 3.2.1, 3.2.2, 3.3.1, 3.4.1, 3.5.4 CBI
2277872	2001, Group B: Determination of Color, Physical State, Odor, Oxidizing and Reducing Action, Flammability, Explodability, pH, Viscosity and Density of GF-366, Manufacturing Concentrate Containing XDE-007, DACO: 3.5.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.15, 3.5
2277873	2013, Storage Stability and Corrosion Characteristics, DACO: 3.5.10,3.5.14 CBI
2277914	2013, Product Identification, L'appât à termites Recruit HD, DACO: 3.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4 CBI
2277915	2012, Group A-Product Identity and Composition, Description of Materials Used to Produce the Product, Description of Formulation Process, Discussion of Formation of Impurities, Certified Limits, and Enforcement Analytical Method for GF-2024, an Above Ground End Use Product Containing Noviflumuron
2277916	2009, Determination of Color, Odor, Physical State, Oxidizing and Reducing Action, Bulk Density, Explodability, and pH of GF-2024, an End-Use Product Containing Noviflumuron, DACO: 3.5.1, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.15, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5
2277917	2012, Accelerated Storage Stability of GF-2024 in Glass, DACO: 3.5.10 CBI

2277918 2012, Storage Stability and Package Corrosion Characteristics of GF-2024; One-Year Ambient Study, DACO: 3.5.10,3.5.14,3.5.5 CBI

2463360 2014, Determination of Residues of Noviflumuron in Soil and Sediment by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection, CBI

2.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
2277876	2001, GF-366: Acute oral toxicity study in Fischer 344 rats, DACO: 4.6.1
2277877	2001, GF-366: Acute dermal toxicity study in Fischer 344 rats, DACO: 4.6.2
2277878	2001, GF-366: Acute Inhalation Toxicity Study in the Fischer 344 Rat, DACO: 4.6.3
2277879	2001, GF-366: Acute eye irritation study in New Zealand white rabbits, DACO: 4.6.4
2277880	2001, GF-366: Acute dermal irritation study in New Zealand white rabbits, DACO: 4.6.5
2277881	2001, GF-366: A dermal sensitization study in Hartley albino guinea pigs - modified Buehler design, DACO: 4.6.6
2277921	2009, Waiver Rationale for the Requirement for Acute Toxicity Testing for Recruit HD, DACO: 4.1,4.6.1,4.6.2,4.6.3,4.6.4,4.6.5,4.6.6
2277842	2002, XDE-007: Limited pharmacokinetics and metabolism of 14C-labeled XDE-007 following a single oral administration in Fischer 344 rats, DACO: 4.5.9
2277843	2002, Summary - Limited pharmacokinetics and metabolism of 14C-labeled XDE-007 following a single oral administration in Fischer 344 rats, DACO: 4.5.9
2495529	2003, XDE-007: Pharmacokinetics and metabolism in Fischer 344 rats (Part A), DACO: 4.5.9
2495530	2004, XDE-007: Pharmacokinetics and metabolism in Fischer 344 RATS (Part B), DACO: 4.5.9
2277840	2001, Evaluation of XDE-007 in the in vivo mouse micronucleus assay, DACO: 4.5.7
2277841	2001, DER - Evaluation of XDE-007 in the in vivo mouse micronucleus assay, DACO: 4.5.7
2495527	2001, Evaluation of XDE-007 in an in vitro chromosomal aberration assay utilizing rat lymphocytes, DACO: 4.5.6
2495528	1997, Screening of XR-007 in an in vitro Chromosomal Aberration Assay Utilizing Rat Lymphocytes, DACO: 4.5.6

2277838 2001, Evaluation of XDE-007 in the Chinese hamster ovary cell/hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase (cho/hgprt) forward mutation assay, DACO: 4.5.5

2277839 2001, DER - Evaluation of XDE-007 in the Chinese hamster ovary cell/hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase (cho/hgprt) forward mutation assay, DACO: 4.5.5

2277835 2001, Salmonella - *Escherichia coli*/mammalian-microsome reverse mutation assay preincubation method with a confirmatory assay with XDE-007, DACO: 4.5.4

2277837 2001, DER - Salmonella - *Escherichia coli*/mammalian-microsome reverse mutation assay preincubation method with a confirmatory assay with XDE-007, DACO: 4.5.4

2277833 2000, XDE-007: Oral gavage developmental toxicity study in New Zealand white rabbits, DACO: 4.5.3

2277834 2000, DER - Oral gavage developmental toxicity study in New Zealand white rabbits, DACO: 4.5.3

2277831 2000, XDE-007: Oral gavage developmental toxicity study in CD rats (Prenatal Developmental Toxicity Study - Rat), DACO: 4.5.2

2277832 2000, DER - Ooral gavage developmental toxicity study in CD rats (Prenatal Developmental Toxicity Study - Rat), DACO: 4.5.2

2277828 2004, XDE-007: Two-generation dietary reproduction toxicity study in CD rats, DACO: 4.5.1

2277830 2004, Summary - Two-generation dietary reproduction toxicity study in CD rats, DACO: 4.5.1

2495526 2004, XDE-007 : One-generation dietary reproduction toxicity study with cross-fostering in CD rats, DACO: 4.5.1

2534491 2015, Review of Two-Generation Reproductive Toxicity Study (Laboratory Report Number 021115) Conducted with XDE-007 (Noviflumuron), DACO: 4.5.1

2277823 2005, XDE-007: 18-month oncogenicity study in CD-1 mice, DACO: 4.4.3

2277827 2005, Summary - 18-month oncogenicity study in CD-1 mice, DACO: 4.4.3

2277821 2005, XDE-007: Two-year dietary chronic toxicity/oncogenicity and chronic neurotoxicity study in Fischer 344 rats, DACO: 4.4.1,4.4.2,4.4.4

2277822 2005, Summary - Two-year dietary chronic toxicity/oncogenicity and chronic neurotoxicity study in Fischer 344 rats, DACO: 4.4.1,4.4.2,4.4.4

2495525 2004, XDE-007: Chronic neurotoxicity study in Fischer 344 rats, DACO: 4.4.1

2277816 2001, XDE-007: 28-day dietary toxicity study in CD-1 mice, DACO: 4.3.3

2277817 2001, DER - 28-day dietary toxicity study in CD-1 mice, DACO: 4.3.3

2277819 1997, XR-007: 4-week dietary toxicity study in Fischer 344 rats, DACO: 4.3.3

2277820 1997, DER - 4-week dietary toxicity study in Fischer 344 rats, DACO: 4.3.3

2277814 2002, XDE-007: 90-day dietary toxicity study with 28-day recovery in beagle dogs, DACO: 4.3.2

2277815 2002, DER - 90-day dietary toxicity study with 28-day recovery in beagle dogs, DACO: 4.3.2

2495524 2004, XDE-007: One-year dietary toxicity study in beagle dogs, DACO: 4.3.2

2277813 2013, Short Term Oral and Short Term Dermal Toxicity, DACO: 4.3.1,4.3.5

2495522 2002, XDE-007: 13 Week Dietary Reproduction Probe Study CD Rats, DACO: 4.3.1

2495523 2002, XDE-007: 13 Week Dietary Toxicity with 4-Week Recovery Study in Fischer 344 Rats, DACO: 4.3.1

2277810 1999, XDE-007: A Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs Maximization Design, DACO: 4.2.6

2277812 1997, XR-007: Dermal sensitization study in Hartley albino guinea pigs, DACO: 4.2.6

2277808 1999, XDE-007: Acute dermal irritation study in New Zealand white rabbits, DACO: 4.2.5

2277807 1999, XDE-007: Acute eye irritation study in New Zealand white rabbits, DACO: 4.2.4

2277806 2000, XDE-007: Acute aerosol inhalation toxicity study in Fischer 344 rats, DACO: 4.2.3

2277805 1999, XDE-007: Acute dermal toxicity study in New Zealand white rabbits, DACO: 4.2.2

2277803 2001, Acute Toxicology Summary and DERs, DACO: 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6

2277802 1999, XDE-007: Acute oral toxicity study in Fischer 344 rats, DACO: 4.2.1

2495531 1997, XR-007: Whole Embryo Culture Teratogenicity Screen, DACO: 4.8

2534491 2015, Review of Two-Generation Reproductive Toxicity Study (Laboratory Report Number 021115) Conducted with XDE-007 (Noviflumuron), DACO: 4.5.1

2277801 2013, Toxicology Summary - Noviflumuron Technical Insecticide, DACO: 4.1

3.0 Environment

2463548 1999, Hydrolysis of XDE-007 at pH 5, 7, and 9 at 25°C and 50 °C, DACO: 8.2.3.2

2463549 2001, Aerobic Soil Degradation of 14C-XDE-007, DACO: 8.2.3.4.2

2463550 2001, Batch Equilibrium Adsorption and Desorption of 14C-XDE-007 in Eight Soils, DACO: 8.2.4.2

4.0 Valeur

N° de l'ARLA	Référence
2277912	2013, Value Summary, Recruit HD, DACO: 10.1,10.2.1,10.2.2,10.2.3.1
2277913	2013, Orkin Letter of Efficacy and Safe Use, DACO: 10.2.3.3, 10.3, 10.3.1, 10.3.2

B. Autres renseignements considérés

i) Renseignements publiés

1.0 Santé humaine et animale

Hodson, J.F., Nemec, M.D., Stump, D.G., Kaufman, L.E., Linstrom, P., Varcho, B.J. 2009 Chapter 9: Significance, reliability, and interpretation of developmental and reproductive toxicity study findings. *In*: Developmental and Reproductive Toxicology: A Practical Approach, Second Edition, Edited by R.D. Hood. Informa Healthcare USA, New York.

2.0 Valeur

N° de l'ARLA	Référence
2291770	Daiker, D.H. 2011. Evaluation of Annual Replenishment of Noviflumuron bait in the prevention of termite infestation in new construction. Florida Department of Agriculture and Consumer Services. DACO: 12.5.10
2291772	Foos, J.F. and D.H. Daiker. 2003. Evaluation of noviflumuron in a bait system for the prevention of termites in new construction. Florida Department of Agriculture and Consumer Services. DACO: 12.5.10
2291773	California Department of Pesticide Regulation Public Report, 2003-5: Noviflumuron. DACO: 12.5.10
2291774	Smith M.S. et. al. 2002. Proceedings of the 4th International Conference on Urban Pests. DACO: 10.2.3.4
2291775	Miller, D.M. 2010. Subterranean Termite Treatment Options. Virginia Cooperative Extension. DACO: 10.2.4
2291776	Clement, J.L. et. al. 1996. Elimination of foraging populations of *Reticulitermes santonensis* in one street of Paris, France, using hexaflumuron baits. Proceedings of the Second International Conference on Urban Pests. DACO: 10.2.4
2291785	Ferrari, R. and M. Marini. 1999. Subterranean Termite *Reticulitermes* spp. (Isoptera: Rhinotermitidae) Baiting and Control in Historical Public Buildings in Italy. Proceedings of the 3rd International Conference on Urban Pests. DACO: 10.2.4
2291814	Quarles, W. 2003. IPM for Termites - Termite Baits. IPM Practitioner XXV. DACO: 10.2.4, DACO: 10.2.4
2291815	Eger, J.E. Jr., et. al. 2012. Elimination of Subterranean Termite (Isoptera: Rhinotermitidae) Colonies Using a Refined Cellulose Bait Matrix Containing Noviflumuron When Monitored and Replenished Quarterly. *Journal of Economic Entomology*. 105(2): 533-539. DACO: 10.2.3.4
2291816	Spomer, N.A. and Kamble, S.T. 2005. Effect of temperature on noviflumuron performance against the eastern subterranean termite (Isoptera: Rhinotermitidae)

Sociobiology. Vol. 46, no. 2, pp. 535-548. DACO: 10.2.3.2
2291817 Spomer, N.A. and Kamble, S.T. 2006 Temperature Effect on Kinetics of Uptake, Transfer, and Clearance of [14C]Noviflumuron in Eastern Subterranean Termites (Isoptera: Rhinotermitidae). *Journal of Economic Entomology*. Vol. 99, no. 1, DACO: 10.2.3.2

ii) Renseignements non publiés

1.0 Environnement

2299542 US Data Evaluation Report on the hydrolysis of benzylurea, DACO: 12.5.8
2299545 US Data Evaluation Report on the aerobic biotransformation of benzyl urea in soil, DACO: 12.5.8
2299546 US Data Evaluation Report on the adsorption-desorption of benzyl urea in soil, DACO: 12.5.8